



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1692号
学位記番号	第1209号
氏名	武田 典久
授与年月日	平成31年3月25日
学位論文の題名	<p>A preliminary study of novel asthma phenotyping by the predominant site of eosinophilic airway inflammation: Use of dual-phased sputum induction</p> <p>（好酸球性気道炎症の主座による新たな喘息表現型に対する予備的研究：喀出時間で分けた誘発喀痰での検討）</p> <p>Nagoya Medical Journal (accepted for publication)</p>
論文審査担当者	<p>主査： 中西 良一</p> <p>副査： 山崎 小百合，新実 彰男</p>

## 論 文 内 容 の 要 旨

喘息死患者の病理検体や手術検体を用いた検討では、喘息の病理所見は中枢および末梢気道炎症やリモデリングが特徴である。末梢気道病変は喘息の病勢コントロール、増悪頻度や気道過敏性と関連し、新たな喘息の一表現型と提唱されている。しかし、喘息における中枢気道病変と末梢気道病変の病態生理の違いは未だ不明な点が多い。これまでに誘発喀痰を喀出された時期で分けて検討した論文が 3 篇あり、早期に喀出された痰は中枢気道炎症を反映し、一方で後期に喀出された痰は末梢気道や肺胞の炎症を反映していると報告されている。

今回我々は喘息（典型的気管支喘息または咳喘息）患者の喀痰を喀出された時期をもとに早期痰・後期痰と分別し、臨床所見や肺機能検査を測定し中枢/末梢気道炎症の病態について検討した。

2013 年 11 月から 2014 年 10 月までに当院 喘息・慢性咳嗽外来を受診した喘息患者に誘発喀痰検査を施行した。患者に 3%高張食塩水を 30 分間吸入させ痰の喀出を行った。前半 15 分間に喀出された痰を早期痰、後半 15 分間に喀出された痰を後期痰とし、喀痰中の細胞分画を調べた。好酸球割合（%）をもとにして「中枢気道好酸球優位群」（早期痰中の好酸球%が後期痰中の好酸球%より多い）と「末梢気道好酸球優位群」（後期痰中の好酸球%が早期痰中の好酸球%より多い）の 2 つに分類した。その他、気道炎症の評価のため呼気中一酸化窒素濃度を測定し、呼吸機能評価のためスパイロメトリー、気道過敏性試験を施行した。呼吸抵抗とリアクタンスを測定するためには強制オシレーション法（impulse oscillometry, IOS）を用いた。

119 名の患者に対し誘発喀痰検査を施行し、74 名から早期痰が得られ、47 名から後期痰を得た。そのうち早期痰・後期痰ともに好酸球を認めなかった 12 名を除外し、残りの 35 名を

「中枢気道好酸球優位群」(n = 22)と「末梢気道好酸球優位群」(n = 13)に分類した。

咳喘息の患者割合は中枢気道好酸球優位群の方が末梢気道好酸球優位群よりも有意に多く認められた(45% vs. 8%, p=0.02) (Table 1). その他喘息重症度やコントロール程度、増悪頻度に関しては2群間で有意差は認められなかった。

スパイロメトリーでの測定結果やIOSでの呼吸抵抗やリアクタンスは2群間で有意差は認めなかった。しかし、末梢気道好酸球優位群は中枢気道好酸球優位群に比べ、IOSの末梢気道由来の指標であるFres ( $12.6 \pm 3.7$  vs.  $10.4 \pm 2.8$  Hz, p=0.032) およびAX ( $0.39 \pm 0.34$  vs.  $0.25 \pm 0.22$  kPa/L, p=0.015)や肺泡一酸化窒素濃度 ( $11.0$  [8.1-31.5] vs.  $3.6$  [3.5-13.3] ppb, p=0.047) が有意に高かった。

末梢気道病変は喘息のコントロール不良や増悪と関連していると言われ、「small airway asthma」フェノタイプという新しい概念が提唱されているがその病態生理はよくわかっていない。McFaddenらは息苦しさを主に主訴とする患者群は肺機能検査の結果では末梢気道病変を認め、喘息発作時に咳を主訴にする患者群では中枢気道抵抗が上昇すると報告している。今回の我々の結果で咳が唯一の症状である咳喘息群は中枢気道好酸球優位群に有意に多かったことを示しており、McFaddenの結果と合致する初めての報告である。

喀痰が喀出された時期の違いによる新たな喘息の分類はIOSや一酸化窒素濃度によって表される中枢または末梢気道の病態を反映していた。喘息性咳嗽は主に中枢気道炎症に由来する可能性が示唆され喘息の治療方針を検討するうえで臨床的に意義深いものと思われる。しかしながら今回の研究は予備的研究であり、臨床での関連性や有用性はさらなる研究により明らかにされる必要がある。

(注) 和文で2,000字以内でまとめる

## 論文審査の結果の要旨

【発表の概略】末梢気道病変は喘息の病勢，増悪頻度や気道過敏性と関連することから近年その関与が注目され，「Small airway phenotype」が新たな喘息の一表現型として提唱されている．一方で中枢気道病変の意義を検討した報告は限られている．喘息における中枢/末梢気道病変の非侵襲的な評価方法には呼気一酸化窒素濃度測定、誘発喀痰検査、インパルスオシレーション法（impulse oscillometry, IOS）がある．誘発喀痰を痰の喀出時期で分けて検討した論文は 3 篇あり，早期に喀出された痰は主に中枢気道病変を反映し，後期に喀出された痰は主に末梢気道や肺胞の病変を反映すると報告されている．しかし喀出時期が異なる喀痰の炎症細胞による喘息のフェノタイプ分類は報告されていない．今回我々は喘息患者（典型的喘息または咳喘息）の誘発喀痰を喀出時間により 2 相に分別してそれぞれの好酸球比率から患者を 2 群に分類し，臨床所見（疾患比率，喘息コントロール，重症度，増悪頻度，薬剤使用量）や肺機能を比較することにより，中枢/末梢気道炎症と喘息病態の関連について検討した．

2013 年 11 月から 2014 年 10 月まで当院喘息・慢性咳嗽外来を受診した喘息患者に誘発喀痰検査を施行した．患者に 3% 高張食塩水をネブライザーで 30 分間吸入させ，前半 15 分間に喀出された痰を早期痰，後半 15 分間の痰を後期痰とし，喀痰中の細胞分画を調べた．好酸球比率（%）に基づいて、患者を「中枢気道好酸球優位群」（早期痰中好酸球% > 後期痰中好酸球%）と「末梢気道好酸球優位群」（後期痰中好酸球% > 早期痰中好酸球%）の 2 群に分類した．気道炎症を反映する呼気一酸化窒素濃度，呼吸生理機能指標のスパイロメトリー，気道過敏性、IOS（呼吸抵抗とリアクタンス）も測定した．

119 名の患者に対し誘発喀痰検査を施行したところ，74 名から早期痰が得られ，47 名からは後期痰も得られた．47 名中早期痰・後期痰ともに好酸球を認めなかった 12 名を除外し，残る 35 名を「中枢気道好酸球優位群」（ $n = 22$ ）と「末梢気道好酸球優位群」（ $n = 13$ ）に分類した．結果、咳喘息の患者比率は中枢気道好酸球優位群において末梢気道好酸球優位群に比較して有意に高かった（45% vs. 8%,  $p = 0.02$ ）．喘息重症度やコントロール程度，増悪頻度に関しては 2 群間で有意差は認めなかった．スパイロメトリー、IOS の呼吸抵抗も 2 群間で有意差は認めなかった．しかし，末梢気道好酸球優位群では中枢気道好酸球優位群に比較して，IOS の末梢気道リアクタンス指標である  $F_{res}$  ( $12.6 \pm 3.7$  vs.  $10.4 \pm 2.8$  Hz,  $p = 0.032$ ) および  $AX$  ( $0.39 \pm 0.34$  vs.  $0.25 \pm 0.22$  kPa/L,  $p = 0.015$ ) や肺胞-末梢気道一酸化窒素濃度 ( $11.0 [8.1 - 31.5]$  vs.  $3.6 [3.5 - 13.3]$  ppb,  $p = 0.047$ ) が有意に高値を示した．

McFadden は、喘息発作の前駆症状として咳を主訴とする患者群では、呼吸困難を主訴とする患者群と比較して、中枢気道閉塞が優位に認められたと報告している (NEJM 1975)．咳が唯一の症状である咳喘息群では中枢気道好酸球優位群に有意に多かった今回の結果により，McFadden の生理学的エビデンスを気道炎症の観点から初めて検証することができた．喘息性咳嗽が主に中枢気道炎症に由来する可能性は、喘息患者の症状に基づく治療薬の選択に示唆するところが大きいものと考えられる．今回 IOS や一酸化窒素濃度によって表される末梢気道指標に両群間で有意差を認めたことは、本フェノタイプ分類の妥当性を支持するものと考えるが、今後さらに症例を集積して、その有用性をさらに明らかにする必要がある．

【審議の内容】主査の中西教授より，①後期痰は本当に末梢気道由来の炎症を反映するのか，②早期相と後期相を 15 分で分けた根拠，③ $F_{res}$ ， $AX$  が末梢気道好酸球優位群で高値を示した意義，④咳喘息患者の 30% が典型的喘息に移行する理由，⑤非喘息性好酸球性気管支炎と咳喘息の違い，⑥本研究の今後の発展性，等 8 項目の質問があった．次に第一副査の山崎教授より，①喀痰中の好酸球以外の免疫細胞についての検討，②喀痰細胞を見る方法，③好酸球の絶対数での検討結果，④中枢性と末梢性の気道過敏性の要因は，等 6 項目の質問があった．さらに第二副査の新実教授より，①典型的喘息と咳喘息の病態の差異，②最近の 10 年に本邦で承認された新規喘息治療について，の 2 項目の質問が行われた．各質問に対して概ね十分な回答が得られ，本研究領域について理解するとともに，専攻分野に関する知識を習得しているものと判断された．本研究は，誘発喀痰を 2 相性に分類することが中枢/末梢気道病変の評価に有用であること，咳症状が主に中枢気道病変から由来することを示唆した価値ある研究と考えられた．よって，本論文の著者には博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した．

論文審査担当者 主査 中西 良一

副査 山崎 小百合

新実 彰男